

Stabile Ammoniumsalze der  $\alpha$ -Liponsäure, ihre Herstellung und Verwendung

## Beschreibung

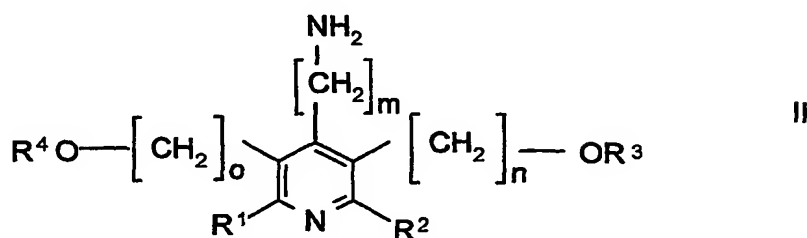
- 5 Im folgenden werden unter dem Begriff  $\alpha$ -Liponsäure die racemische  $\alpha$ -Liponsäure oder racemische Dihydro- $\alpha$ -liponsäure, die Enantiomeren (R)- oder (S)-  $\alpha$ -Liponsäure, (R)- oder (S)-Dihydro- $\alpha$ -liponsäure sowie alle Mischungen der jeweiligen enantiomeren Formen (R) und (S) verstanden.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft Ammoniumsalze der  $\alpha$ -Liponsäure der allgemeinen Formel I

(Lp) (A)

wobei

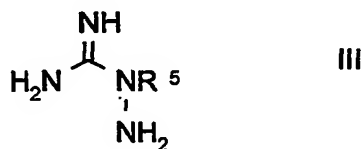
- 15 Lp für  $\alpha$ -Liponsäure und  
A für ein Amin der allgemeinen Formel II



- 20 in der  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-bis C<sub>6</sub>-Alkyl ,  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-bis C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-bis C<sub>8</sub>-Acyl, Phosphat, Diphosphat,  
Triphosphat  
m,n,o 0,1,2,3 sind

25 oder

A für ein Amin der allgemeinen Formel III



30

in der  
R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl ist,

stehen,

35

sowie Verfahren zur Herstellung von (Lp)(A), die Verwendung von (Lp)(A) als Komponente in Nahrungsmitteln, Futter- oder Nahrungsergänzungsmitteln, in pharmazeutischen und dermatologischen Mitteln sowie kosmetischen Formulierungen sowie diese Nahrungsmittel, Futter- oder Nahrungsergänzungsmittel, pharmazeutische und dermatologische Mittel und kosmetische Formulierungen selbst.

- $\alpha$ -Liponsäure wirkt als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat und anderen  $\alpha$ -Ketosäuren und findet sich in Form ihres (R)-Enantiomeren in nahezu jeder Zelle pflanzlicher und tierischer Organismen.
- $\alpha$ -Liponsäure wird therapeutisch zur Behandlung von Lebererkrankungen sowie bei diabetischer und alkoholischer Polyneuropathie, einer mit Stoffwechselerkrankungen einhergehenden Veränderung peripherer Nerven, eingesetzt.
- Antiphlogistische, analgetische und cytoprotektive Eigenschaften wie auch die antioxidative Wirkung machen die Liponsäure zu einem interessanten Wirkstoff für Pharmazie, Kosmetik, Ernährungswissenschaft und angrenzende Gebiete. So berichteten Stoll et al. in *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Vol. 46, S. 799-805 (1993) und in *Ann. NY Acad. Sci.*, Vol. 717, S. 122-128 (1994), daß Liponsäure das Langzeitgedächtnis alter Mäuse bzw. kognitive Fähigkeiten von Nagern verbessern kann. T. M. Hagen et al. beschreiben in *FASEB-Journal*, Vol. 13, S. 411-418 (1999) eine revitalisierende Wirkung oral verabreichter Liponsäure auf alte Ratten.
- Nach EP-A 0 947 194 ist das R-Enantiomere in der Hauptsache antiphlogistisch, das S-Enantiomere in der Hauptsache antinociceptiv wirksam. Insgesamt sind die optischen Isomere der  $\alpha$ -Liponsäure wirksamer als das Racemat.
- Das zyklische Disulfid der  $\alpha$ -Liponsäure kann bei Redoxreaktionen in Dihydroliponsäure, die offenkettige, reduzierte Form, umgewandelt werden. Im Pyruvat-Dehydrogenasekomplex der Mitochondrienmembran fungiert sie als Acyl-Überträger. Sie wirkt als Antioxidans und ist Wasserstoffüberträger bei der Reduktion von  $\alpha$ -Ketosäuren. Im Enzymverband ist sie als Amid an die  $\epsilon$ -Aminogruppe eines Lysinrestes gebunden.
- Weiterhin vermögen  $\alpha$ -Liponsäure oder  $\alpha$ -Dihydroliponsäure die Bioverfügbarkeit von Mineralsalzen zu erhöhen (EP-A 1 172 110).

Pyridoxamin (4-Aminomethyl-5-hydroxymethyl-2-methylpyridin-3-ol) bildet zusammen mit Pyridoxol, Pyridoxal, Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat die Gruppe der natürlich vorkommenden Formen von Vitamin B6.

Vitamin B6 ist das wichtigste Coenzym des Aminosäurestoffwechsels.

Proteine mit hoher Lebensdauer sind chemischer Schädigung (Alterung) ausgesetzt, die in Form von sogenannten AGEs (Advanced Glycation Endprodukts) und ALEs (Advanced Lipoxidation end products) nachweisbar ist.

AGEs werden mit vielen altersbedingten Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, so auch mit pathophysiologischen Veränderungen der Netzhautfunktion (Hammes et al., Diabetologia vol. 42, pp.728-736 (1999)) und Demenserkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit.

- 5 Nukleophile AGE-Inhibitoren wie Pyridoxamin und das Guanidinderivat Aminoguanidin, die reaktive Carbonyle abfangen und daher die AGE-Bildung bei Diabetes inhibieren, fangen auch bioaktive Lipide und ALE-Vorstufen bei Arteriosklerose ab. Stitt et al. (Diabetes, vol. 51, pp. 2826-2831 (2002)) konnten zeigen, dass Pyridoxamin gegen eine ganze Reihe von pathologischen Veränderungen der Netzhaut bei
- 10 Diabetes schützt und deshalb zur Behandlung der diabetischen Retinopathie eingesetzt werden kann.
- Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Pyridoxamin die Entstehung von Nierenerkrankungen (Albuminuria, Creatinemia) bei diabetischen Ratten inhibiert (Degenhardt et al., Kidney Int, vol. 61(3), pp. 939-950 (2002)).
- 15 Im Gegensatz zu Aminoguanidin wirkt Pyridoxamin zwar nicht als Antioxidans, da es die Peroxidation von Lipiden nicht verhindert, wohl aber inhibiert es die Bildung von Malondialdehyd- und 4-Hydroxynonenal-Addukten an und damit die chemische Veränderung von Proteinen.
- Aminoguanidin reagiert mit Dicarbonylverbindungen wie Methylglyoxal und
- 20 3-Deoxyglucoson, die als neurotoxische Substanzen bekannt sind und verhindert somit die Apoptose von Nervenzellen.
- Lipidoxidation führt zur Bildung von reaktiven  $\alpha\beta$ -ungesättigten Aldehyden wie 4-Hydroxynonenal, Acrolein und Malondialdehyd, die nach Reaktion mit Proteinen zu den ALE führen.
- 25 Aminoguanidin ist in der Lage, solche Verbindungen abzufangen (Dukic-Stefanovic et al., Biogerontology vol.2, pp. 19-34 (2001)).

EP-B 702 953 und EP-A 947 194 beschreiben Darreichungsformen aus festen Salzen der  $\alpha$ -Liponsäure, die als Arzneimittel- oder Nahrungsmittelzusatzstoff verwendet

30 werden.

Laut EP-B 702 953 werden zeigen Darreichungsformen aus festen Salzen eine gegenüber Darreichungsformen aus der freien Säure erhöhte Bioverfügbarkeit und einfachere Herstellbarkeit.

Die einfachere Herstellbarkeit beruht darauf, dass manche Salze im Gegensatz

35 zur freien Säure lokal auftretende Temperaturerhöhungen bei beispielsweise der Tablettierung tolerieren. Da derartige Temperatureffekte bei der Herstellung zahlreicher Darreichungsformen nicht ausgeschlossen werden können, bietet eine thermostabile Salzform erhebliche Vorteile.

Allerdings zeigen die meisten  $\alpha$ -Liponsäuresalze äußerst geringe Thermostabilität.

Als Salzbildner stabiler Salze kommen werden explizit Trometamol (EP-A 947 194), Natriumhydroxid (EP-A 947 194) und Zinknitrat (EP-A 1172110) genannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein weiteres, leicht zugängliches, thermostabiles Salz der  $\alpha$ -Liponsäure herzustellen.

- 5 Aus EP-A 0 572 922 ist bekannt, dass Kombinationen aus dem R-Enantiomeren der  $\alpha$ -Liponsäure und Vitaminen verglichen mit der Wirkung der racemischen Form der  $\alpha$ -Liponsäure alleine und der Wirkung der Vitamine alleine eine erhöhte Wirksamkeit zeigen, d.h. synergistisch wirken. EP-A-0 572 922 beschreibt die Verwendung von  $\alpha$ -Liponsäure und Derivaten davon in Kombination mit einem Vitamin zur Herstellung
- 10 von Arzneimitteln mit analgetischer, antiphlogistischer, antidiabetischer, cytoprotektiver, antiulcerativer, antinekrotischer, neuroprotektiver, detoxifizierender, antiischämischer, Leberfunktions-regulierender, antiallergischer, immunstimulierender wie antionkogener Wirkung.

- Dabei wird  $\alpha$ -Liponsäure mit Vitaminen dadurch kombiniert, dass Mischungen aus den Einzelkomponenten hergestellt werden.
- 15 Die  $\alpha$ -Liponsäure wird dabei in Form der freien Säure oder in Form ihrer Salze eingesetzt.

- Im Fall der Kombinationen aus Vitaminen und  $\alpha$ -Liponsäure müssen die geeignete Form der  $\alpha$ -Liponsäure und das Vitamin zunächst gemischt werden, bevor eine
- 20 Darreichungsform hergestellt werden kann. Zur Herstellung einer Darreichungsform, die eine Kombination aus  $\alpha$ -Liponsäure und Vitamin enthalten soll, ist daher zunächst ein Arbeitsschritt der Mischungsherstellung notwendig.

- Erfindungsgemäß ist daher bevorzugt ein stabiles  $\alpha$ -Liponsäuresalz einer zweiten therapeutisch oder kosmetisch wirksamen oder als Zusatz für Nahrungsmittel oder
- 25 Nahrungs- oder Futterergänzungsmittel geeigneten Komponente bereitzustellen wobei der Arbeitsschritt der Herstellung einer Mischung der Komponenten entfallen soll. Diese Aufgabe wurde gelöst durch die Bereitstellung der eingangs genannten Verbindungen I.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen I erlauben die zeitgleiche Verabreichung von
- 30  $\alpha$ -Liponsäure und einer zweiten Komponente, welche therapeutisch oder kosmetisch wirksam oder als Zusatz für Nahrungsmittel oder Nahrungs- oder Futterergänzungsmittel verwendbar ist.

- Bevorzugt sind als zweite Komponente Verbindungen der allgemeinen Formel II worin
- 35  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - bis  $C_6$ -Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-
- 40 Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl,

1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-Methylpropyl, 1-Ethyl-2-Methylpropyl, insbesondere C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

- 5 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl wie voranstehend im einzelnen genannt, Heptyl, Octyl, die entsprechenden Acylreste und Mono-, Di-, Triphosphat. Vorzugsweise bedeutet R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt Wasserstoff. Vorzugsweise steht R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff.

- 10 Die Indizes m, n oder o in Formel II sind ganze Zahlen von 0 bis 3, wobei einer der Indizes n oder o vorzugsweise nicht null bedeutet. Besonders bevorzugt sind n gleich eins und o gleich null. m steht vorzugsweise für eins.

Beispielsweise seien die in Tab.1 aufgeführten Amine der Formel II genannt:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	m	n	o
Methyl	H	H	H	1	1	0
Ethyl	H	H	H	1	1	0
Propyl	H	H	H	1	1	0
1-Methylethyl	H	H	H	1	1	0
Butyl	H	H	H	1	1	0
1-Methylpropyl	H	H	H	1	1	0
2-Methylpropyl	H	H	H	1	1	0
1,1-Dimethylethyl	H	H	H	1	1	0
Methyl	Methyl	H	H	1	1	0
Methyl	Ethyl	H	H	1	1	0
Methyl	Propyl	H	H	1	1	0
Methyl	1-Methylethyl	H	H	1	1	0
Methyl	Butyl	H	H	1	1	0
Methyl	1-Methylpropyl	H	H	1	1	0
Methyl	2-Methylpropyl	H	H	1	1	0
Methyl	1,1-Dimethylethyl	H	H	1	1	0

- 15 Besonders bevorzugt gemäß der Formel II ist Pyridoxamin.

Erfindungsgemäß kommt als Salzbildner auch ein, gegebenenfalls substituiertes, Aminoguanidin der Formel III in Frage.

- 20 R<sup>5</sup> in Formel III steht für Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl wie voranstehend im einzelnen genannt, Phenyl oder Benzyl. Bevorzugt steht R<sub>5</sub> für Wasserstoff, besonders bevorzugt gemäß Formel III ist Aminoguanidin.

Überraschend wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Salze ausreichende Stabilität besitzen und sich durch ein kostengünstiges Verfahren herstellen lassen.

Bevorzugt sind als Form der  $\alpha$ -Liponsäure die R- $\alpha$ -Liponsäure sowie Mischungen aus R- und S- $\alpha$ -Liponsäure, wobei das Mengenverhältnis R-Form zu S-Form größer als 1, z.B. R/S gleich 70/30 ist.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der Salze der allgemeinen Formel I aus  $\alpha$ -Liponsäure und Aminen der allgemeinen Formel II oder III in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur von 40 bis 80°C und Isolierung des Feststoffes in an sich bekannter Weise. Zweckmäßigerweise wird das Wertprodukt isoliert, indem man die Reaktionsmischung bis zum Kristallisationsbeginn abkühlt und  
10 anschließend das Salz abfiltriert.

Bevorzugte Lösungsmittel sind protische Lösungsmittel, insbesondere Alkohole, besonders bevorzugt Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, ganz besonders bevorzugt Ethanol.

- 15 Zur besseren Abtrennung kann ein Filterhilfsmittel eingesetzt werden, wie z.B. Kieselgel. Nach der Isolierung wird das Salz üblicherweise getrocknet.

- Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Salze gemäß Formel I als Komponente in Nahrungsmitteln, Futter- oder Nahrungsergänzungsmitteln, zur  
20 Herstellung von dermatologischen Mitteln, in kosmetischen Formulierungen und Pharmazeutika.

- Die Kosmetika und Dermatika sollen bevorzugt Haut- und Haarschäden und/oder unerwünschten Veränderungen des Hautbildes vorbeugen. Sie sollen sich insbesondere zur Behandlung von bereits entstandenen Haut- und Haarschäden bzw.  
25 unerwünschten Veränderungen des Hautbildes eignen.

- Die Verwendung kann dabei sowohl in kosmetischen Mitteln wie Körperpflegemitteln, dekorativen Kosmetika etc. erfolgen, die in der Regel nicht verschreibungspflichtig sind, als auch in Dermatika, worunter Medikamente zur Therapie von Erkrankungen der Haut (Dermatosen) verstanden werden. Dermatika können zusätzlich wenigstens  
30 einen weiteren Wirkstoff enthalten, der vorzugsweise ausgewählt ist unter Antimykotika, Antiseptika, Antibiotika, Sulfonamiden, Desinfektionsmitteln, Kortikoiden, Schieferöl- und Teersulfonaten, Adstringentien, Antihidrotika, Mitteln gegen Akne, Psoriasis, Seborrhoe und Juckreiz, Keratolytika etc..

- Die Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, Avivagemittel, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere,  
35 Schaumstabilisatoren, Lösungsvermittler, Elektrolyte, organische Säuren, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Die Zubereitungen können zusätzlich zu den genannten Wirkstoffen weitere Verbindungen enthalten die antioxidativ, als Radikalfänger, hautbefeuchtend oder -feuchthaltend, antierythematös, antientzündlich oder antiallergisch wirken, um deren

Wirkung zu ergänzen oder zu verstärken. Insbesondere können diese Verbindungen ausgewählt werden aus der Gruppe der Vitamine, Pflanzenextrakte,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxysäuren, Ceramide, antiinflammatorischen, antimikrobiellen oder UV-filternden Substanzen, sowie deren Derivaten und Mischungen daraus.

- 5 Vorteilhaft sind die Antioxidantien ausgewählt unter Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivaten, Imidazolen (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivaten, Peptiden wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivaten (z.B. Anserin), Carotinoiden, Carotinen (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivaten, Chlorogensäure und deren Derivaten, Aurothioglucose, Propylthiouracil und  
10 anderen Thiole  
(z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salzen, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivaten (Ester, Ether,  
15 Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure),  
20 Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B.  $\gamma$ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Norhydroguajakharzsäure, Nordihydroguajarettsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Sesamol, Sesamolin, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester,  
30 Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

- Bevorzugt enthalten die kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen außerdem Substanzen, die UV-Strahlung im UV-B- und/oder UV-A-Bereich absorbieren. Geeignete UV-Filter sind z.B. 2,4,6-Triaryl-1,3,5-triazine, bei denen die Arylgruppen jeweils  
35 wenigstens einen Substituenten tragen können, der vorzugsweise ausgewählt ist aus Hydroxy, Alkoxy, speziell Methoxy, Alkoxy-carbonyl, speziell Methoxy-carbonyl und Ethoxy-carbonyl, und Mischungen davon. Geeignet sind weiterhin 4-Aminobenzoessäureester, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls alkyliert oder alkoxyliert sein kann.  
40 Dazu zählt z.B. N,N-Dimethyl-4-aminobenzoessäureisooctylester. Geeignet sind weiterhin 2-Hydroxybenzoessäureester, wie z.B. der Isooctylester. Weitere geeignete UV-Filter sind 2,4,6-Triänilin-(o-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihr Ethylester, Menthyl-o-aminobenzoat, Glyceryl-p-aminobenzoat, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon (Dioxybenzone), 2-Hydroxy-4-methoxy-4-

- 5 methylbenzophenon Triethanolaminsalicylat, Dimethoxyphenylglyoxalsäure, 3-(4'Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und seine Salze, 2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon, 2,2'-Methylen-bis [6(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol], 2,2'-(1,4-Phenylen)-bis-1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure und sein Na-Salz, 2,4-bis-[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl-6-(4-methoxyphenyl)-(1,3,5)-triazin, 3-(4-Methylbenzyliden)-campher, 4-Bis(polyethoxy)para-aminobenzoesäurepolyethoxyethylester, 2,4-Dihydroxybenzophenon und/oder 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-dinatriumsulfonat.
- 10 Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres.
- 15 Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Mittel, enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage.
- 20 Zu den Mitteln gehören Kosmetika, Dermatika, Arzneimittel, Nahrungsmittel, Futter- oder Nahrungsergänzungsmittel enthaltend Salze gemäß Formel I.
- 25 Die erfindungsgemäßen Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel besitzen neben einer ernährungsbezogenen Funktion zusätzlich eine wirkstoffbezogene Funktion. Sie werden daher als funktionelle Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel bezeichnet.
- 30 Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer Formulierungen enthält physiologisch akzeptable Hilfsstoffe. Physiologisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Nahrungsmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z.B. DAB, Pi. Euer., BP, NF) gelisteten, und auch andere Hilfsstoffe, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen. Hilfsstoffe im erfindungsgemäßen Sinne können auch einen Nährwert besitzen und deshalb allgemein als Nahrungskomponente verwendet werden. Auch essentielle Nährstoffe können dazu gehören.
- 35 Geeignete Hilfsstoffe können sein: Gleitmittel, Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, konservierende Mittel, Antioxidantien, Antireizstoffe, Chelatbildner, Dragierhilfsmittel, Emulsionsstabilisatoren, Filmbildner, Gelbildner, Geruchsmaskierungsmittel, Geschmackskorrigentien, Harze, Hydrokolloide, Lösemittel, Lösungsvermittler, Neutralisierungsmittel, Permeationsbeschleuniger, Pigmente, quaternäre Ammoniumverbindungen, Rückfettungs- und Überfettungsmittel, Salben-, Creme- oder
- 40 Öl-Grundstoffe, Silikon-Derivate, Spreithilfsmittel, Stabilisatoren, Sterilanzien, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge, Treibmittel, Trocknungsmittel, Trübungsmittel, Verdickungsmittel, Wachse, Weichmacher, Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung



beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

- 5 Nahrungskomponenten enthalten in der Regel eine oder mehrere Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Fette und sind für die menschliche und/oder tierische Ernährung geeignet. Sie umfassen Einzelkomponenten, häufig pflanzliche aber auch tierische Produkte, insbesondere Zucker gegebenenfalls in Form von Sirups, Fruchtzubereitungen, wie Fruchtsäfte, Nektar, Fruchtpulpen, Pürees oder getrocknete Früchte, 10 beispielsweise Apfelsaft, Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelmus, Tomatensauce, Tomatensaft, Tomatenpüree; Getreideprodukte, wie Weizenmehl, Roggenmehl, Hafermehl, Maismehl, Gerstenmehl, Dinkelmehl, Maissirup, sowie Stärken der genannten Getreide; Milchprodukte, wie Milcheiweiß, Molke, Joghurt, Lecithin und Milchzucker. Typische Beispiele für Nahrungskomponenten sind Kleinkindnahrung, 15 Frühstückszubereitungen, vor allem in Form von Müslis oder Riegeln, Sportlerdrinks, Komplettmahlzeiten, insbesondere im Rahmen von total bilanzierten Diäten, die oral oder enteral appliziert werden können, diätetische Zubereitungen, wie Diät drinks, Diätmahlzeiten und Diätriegel.
- 20 Zu den essentiellen Nährstoffen zählen insbesondere Vitamine, Provitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren und Fettsäuren. Als essentielle Aminosäuren seien genannt Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Dazu gehören auch semi-essentielle Aminosäuren, die beispielsweise in Wachstumsphasen oder Mangelzuständen zugeführt werden müssen, wie Glutamin, 25 Arginin, Histidin, Cystein und Tyrosin. Als Spurenelemente seien genannt: essentielle Spurenelemente und Mineralstoffe, deren Notwendigkeit für den Menschen erwiesen ist und deren Mangel zur Manifestation klinischer Symptome führt: Eisen, Kupfer, Zink, Chrom, Selen, Calcium, Magnesium, Kalium, Mangan, Cobalt, Molybdän, Iod, Silicium, Fluor. Ebenso Elemente, deren Funktion für den Menschen noch nicht genügend 30 gesichert ist: Zinn, Nickel, Vanadium, Arsen, Lithium, Blei, Bor. Als für den Menschen essentielle Fettsäuren seien genannt: Linolsäure und Linolensäure, ARA (Arachidonsäure) und DHA (Docosahexaensäure) für Säuglinge und möglicherweise EPA (Eicosapentaensäure) und DHA auch für Erwachsene. Eine umfassende Aufzählung von Vitaminen findet sich in "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 1. Auflage, 35 Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

- Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie 40 Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte

Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Wirkstoffe verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen. In jedem Fall können die Wirkstoffe jeweils gegebenenfalls mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden.

5

Als Hilfs- und Trägerstoffe kommen zum Beispiel Stoffe in Frage wie Füllstoffe, Konservierungsmittel, Tablettensprengmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Netzmittel, Dispergiemittel, Emulgatoren, Lösungsmittel, Retardierungsmittel oder Antioxidantien. Beispiele für die Träger- und Hilfsstoffe sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke oder Amylose), Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Gummi arabicum, Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure, Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseether, bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen verethert sind, zum Beispiel Methoxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat); Fettsäuren sowie Magnesium-, Calcium- oder Aluminiumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rizinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, jeweils auch hydriert); Glycerinester und Polyglycerinester aus gesättigten Fettsäuren  $C_{12}H_{24}O_2$  bis  $C_{18}H_{36}O_2$  und deren Gemische, wobei die Glycerin-Hydroxygruppen vollständig oder auch nur teilweise verestert sind (zum Beispiel Mono-, Di- und Triglyceride); pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole (Molekulargewichte z.B. zwischen 300 und 1500) sowie Derivate hiervon, Polyethylenoxid, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit usw., die gegebenenfalls auch verethert sein können, Ester der Zitronensäure mit primären Alkoholen, Essigsäure, Harnstoff, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glycerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglykolether mit  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche.

35

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch sogenannte Sprengmittel (Stoffe, die den Zerfall der Tablette bewirken) in Frage wie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® CL), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet werden wie Polymerisate sowie Copolymerisate der (Meth)Acrylsäure und/oder deren Ester, Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an Ammoniumgruppen (zum Beispiel Eudragit® RS), Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern und Trimethylammoniummethacrylat (zum Beispiel Eudragit® RL), Polyvinylacetat, Fette,

40

Öle, Wachse, Fettalkohole, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder -acetatsuccinat; Celluloseacetatphthalat, Stärkeacetatphthalat sowie Polyvinylacetatphthalat, Carboxymethylcellulose, Methylcellulosephthalat, Methylcellulosesuccinat, -phthalatsuccinat sowie Methylcellulosephthalsäurehalbester, Zein, Ethylcellulose sowie Ethylcellulosesuccinat, Schellack, Gluten, Ethylcarboxyethylcellulose, Ethacrylat-Maleinsäureanhydrid-Copolymer, Maleinsäureanhydrid-Vinylmethylether-Copolymer, Styrol-Maleinsäure-Copolymerisate, 2-Ethyl-hexylacrylatmaleinsäureanhydrid, Crotonsäure-Vinylacetat-Copolymer, Glutaminsäure/Glutaminsäureester-Copolymer, Carboxymethylethyl-celluloseglycerinmonooctanoat, Celluloseacetatsuccinat, Polyarginin.

5 Weitere mögliche Inhaltsstoffe sind Plastifizierungsmittel für Hüllstoffe wie Citronen- und Weinsäureester (Acetyltriethylcitrat, Acetyltributyl-, Tributyl-, Triethylcitrat), Glycerin und Glycerinester (Glycerindiacetat, -triacetat, acetylierte Monoglyceride, Rizinusöl), Phthalsäureester (Dibutyl-, Diamyl-, Diethyl-, Dimethyl-, Dipropyl-phthalat), Di-(2Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-phthalat, Ethylphthalylglycolat, Butylphthalylethylglycolat und Butylglycolat, Alkohole (Propylenglycol, Polyethylenglycol verschiedener Kettenlängen), Adipate (Diethyladipat, Di-(2-Methoxy-oder 2-Ethoxyethyl)-adipat), Benzophenon, Diethyl- und Dibutylsebacat, Dibutylsuccinat, Dibutyltartrat, Diethylenglycoldipropionat, Ethylenglykoldiacetat, -dibutytrat, -dipropionat, Tributylphosphat, Tributyrin, Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Polysorbate wie Polysorbat

10 15 20 80), Sorbitanmonooleat.

Zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Alkohole (Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Fettalkohole, Partialester des Glycerins) und Öle (zum Beispiel Erdnussöl, Olivenöl).

25

Die Anwendung der pharmazeutischen Mittel enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen kann oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan oder inhalatorisch erfolgen.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben den Vorteil, dass  $\alpha$ -Liponsäure und die pharmazeutisch, dermatologisch oder kosmetisch wirksame oder in Nahrungsmitteln oder Nahrungs- und Futterergänzungsmitteln verwendbare zweite Komponente in einer stabilen, gemeinsamen Formulierung vorliegen.

35

Die erfindungsgemäßen eignen sich deshalb bevorzugt als raumsparende Inhaltsstoffe in pharmazeutischen, dermatologischen oder kosmetischen Darreichungen sowie in Nahrungsmitteln oder Futter- und Nahrungsergänzungsmitteln, insbesondere in festen Darreichungsformen.

40

Die erfindungsgemäßen stabilen Salze der Liponsäure erlauben die zeitgleiche Verabreichung von  $\alpha$ -Liponsäure und einer zweiten aktiven Komponente.

**Beispiel: Umsetzung R- $\alpha$ -Liponsäure mit Pyridoxamin**

1 mol R- $\alpha$ -Liponsäure wird portionsweise in Ethanol bei Raumtemperatur gelöst. 1 mol  
(in Ethanol gelöstes) Pyridoxamin wird unter Rühren zugegeben. Der Ansatz wird auf  
5 50°C erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird der Feststoff  
unter Wasserstrahlvakuum filtriert und der Filterkuchen mit Ethanol gewaschen.  
Das klare Filtrat wird unter Stickstoffatmosphäre abgekühlt bis Kristallisation eintritt.  
Die Kristalle werden unter Wasserstrahlvakuum abgesaugt und mit Ethanol gewa-  
schen. Der kristalline Feststoff wird unter Lichtausschluss im Stickstoffstrom getrock-  
10 net.

Ausbeute: 68% d.Th.

Schmelzpunkt: 121-122°C

## Patentansprüche

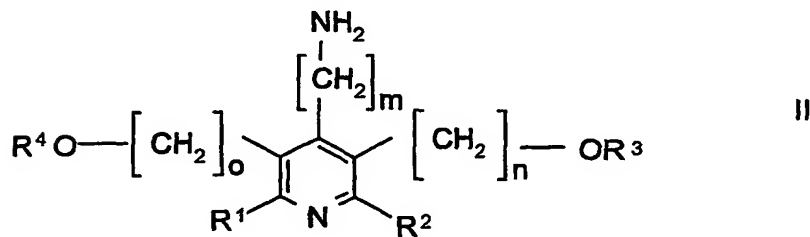
1. Salze der  $\alpha$ -Liponsäure der allgemeinen Formel I

5 (Lp) (A) I

wobei

10 Lp für racemische  $\alpha$ -Liponsäure, racemische Dihydro- $\alpha$ -liponsäure, (R)- oder (S)- $\alpha$ -Liponsäure, (R)- oder (S)-Dihydro- $\alpha$ -Liponsäure sowie alle Mischungen aus den jeweiligen enantiomeren Formen (R) und (S),

A für ein Amin der allgemeinen Formel II



in der

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub> Alkyl,

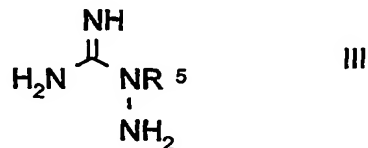
20 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-bis C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-bis C<sub>8</sub>-Acyl, Phosphat, Diphosphat, Triphosphat

m, n, o 0, 1, 2, 3 sind

oder

A für ein Amin der allgemeinen Formel III

25



in der

30 R<sup>5</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe Wasserstoff, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>- Alkyl, Phenyl, Benzyl

stehen.

2. Salze nach Anspruch 1, wobei A für ein Amin der Formel II steht.
3. Salze nach Anspruch 2, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeuten.
- 5 4. Salze nach Anspruch 2, wobei n gleich 1.
5. Salze nach Anspruch 2, wobei entweder n oder o größer 0 ist.
6. Salze nach Anspruch 2, wobei R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet.
- 10 7. Salze nach Anspruch 2, wobei A Pyridoxamin bedeutet.
8. Salze der Formel I nach Anspruch 1, wobei A für Aminoguanidin steht.
- 15 9. Verfahren zur Herstellung von Salzen der  $\alpha$ -Liponsäure der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, durch Umsetzung von racemischer  $\alpha$ -Liponsäure, racemischer Dihydro- $\alpha$ -liponsäure, (R)- oder (S)- $\alpha$ -Liponsäure, (R)- oder (S)-Dihydro- $\alpha$ -liponsäure oder allen Mischungen der jeweiligen enantiomeren Formen (R) und (S) mit Aminen der allgemeinen Formeln II oder III in Lösung bei einer Temperatur von 40 bis 80°C und Isolierung des Feststoffes I in an sich bekannter Weise.
- 20 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Alkohole eingesetzt werden.
- 25 11. Verwendung von Salzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 als Komponente in pharmazeutischen, dermatologischen, kosmetischen Mitteln, in Nahrungs-, Futter- oder Nahrungsergänzungsmitteln.
- 30 12. Nahrungsmittel, Futter- oder Nahrungsergänzungsmittel enthaltend Salze gemäß den Ansprüchen 1 bis 8.
13. Dermatologische Mittel, enthaltend Salze gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 und eine dermatologisch akzeptable Formulierungsgrundlage.
- 35 14. Kosmetische Mittel, enthaltend Salze gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 und einen kosmetisch akzeptablen Träger.
- 40 15. Pharmazeutische Mittel, enthaltend Salze gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, übliche pharmazeutische Träger, Hilfsstoffe und gegebenenfalls Verdünnungsmittel.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/003958

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	DE 101 59 245 A (DEGUSSA) 18 June 2003 (2003-06-18) page 2, line 67 - page 3, line 20 -----	1-15
A	FR 2 796 551 A (LIPHA) 26 January 2001 (2001-01-26) example 1 -----	1-15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP2004/003958

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0702953	A	27-03-1996	DE 4433764 A1	28-03-1996
			AT 189387 T	15-02-2000
			AT 229333 T	15-12-2002
			CA 2158630 A1	23-03-1996
			DE 59507727 D1	09-03-2000
			DE 59510508 D1	23-01-2003
			DK 702953 T3	26-06-2000
			DK 947194 T3	24-03-2003
			EP 0702953 A2	27-03-1996
			EP 0947194 A1	06-10-1999
			ES 2144077 T3	01-06-2000
			ES 2189315 T3	01-07-2003
			GR 3033191 T3	31-08-2000
			HU 221843 B1	28-02-2003
			HU 75248 A2	28-05-1997
			JP 8104629 A	23-04-1996
			PT 702953 T	31-07-2000
			US 6348490 B1	19-02-2002
			US 5990152 A	23-11-1999
US 5334612	A	02-08-1994	AT 126053 T	15-08-1995
			BE 1003834 A5	23-06-1992
			BE 1005018 A3	23-03-1993
			CA 2029599 A1	10-05-1991
			CH 684054 A5	15-07-1994
			DE 4035456 A1	16-05-1991
			DE 9017987 U1	09-12-1993
			DE 59009497 D1	14-09-1995
			DK 267790 A	10-05-1991
			DK 427246 T3	27-11-1995
			DK 200001239 A	22-08-2000
			EP 0427246 A2	15-05-1991
			ES 2029769 A6	01-09-1992
			ES 2076279 T3	01-11-1995
			FR 2653997 A1	10-05-1991
			GB 2239797 A ,B	17-07-1991
			GR 1001503 B	28-02-1994
			GR 3017695 T3	31-01-1996
			IE 904035 A1	22-05-1991
			IT 1246328 B	17-11-1994
			JP 3188021 A	16-08-1991
			LU 87834 A1	07-05-1991
			NL 9002438 A	03-06-1991
			PT 95827 A ,B	13-09-1991
			SE 508601 C2	19-10-1998
			SE 9003564 A	07-06-1991
			GR 90100796 A ,B	17-04-1992
WO 03099806	A	04-12-2003	IT RM20020296 A1	27-11-2003
			WO 03099806 A1	04-12-2003
DE 10159245	A	18-06-2003	DE 10159245 A1	18-06-2003
			WO 03047567 A1	12-06-2003
FR 2796551	A	26-01-2001	FR 2796551 A1	26-01-2001



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/003958

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D339/04 A61K31/385

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 702 953 A (ASTA MEDICA AG) 27. März 1996 (1996-03-27) Seite 2, Zeilen 35-42 Seite 2, Zeile 59 - Seite 3, Zeile 8; Beispiel 3	1-15
A	US 5 334 612 A (KALDEN JOACHIM ET AL) 2. August 1994 (1994-08-02) Spalte 1, Zeile 14 - Spalte 2, Zeile 11 Spalte 7, Zeilen 10-24	1-15
P, A	WO 03/099806 A (LICREA S R L ; BUONONATO ANTONIETTA (IT); FESTUCCIA ANDREA (IT)) 4. Dezember 2003 (2003-12-04) Beispiel 1	1-15
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. August 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/08/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003958

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	DE 101 59 245 A (DEGUSSA) 18. Juni 2003 (2003-06-18) Seite 2, Zeile 67 - Seite 3, Zeile 20	1-15
A	FR 2 796 551 A (LIPHA) 26. Januar 2001 (2001-01-26) Beispiel 1	1-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/003958

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0702953	A	27-03-1996	DE 4433764 A1	28-03-1996
			AT 189387 T	15-02-2000
			AT 229333 T	15-12-2002
			CA 2158630 A1	23-03-1996
			DE 59507727 D1	09-03-2000
			DE 59510508 D1	23-01-2003
			DK 702953 T3	26-06-2000
			DK 947194 T3	24-03-2003
			EP 0702953 A2	27-03-1996
			EP 0947194 A1	06-10-1999
			ES 2144077 T3	01-06-2000
			ES 2189315 T3	01-07-2003
			GR 3033191 T3	31-08-2000
			HU 221843 B1	28-02-2003
			HU 75248 A2	28-05-1997
			JP 8104629 A	23-04-1996
			PT 702953 T	31-07-2000
			US 6348490 B1	19-02-2002
			US 5990152 A	23-11-1999
US 5334612	A	02-08-1994	AT 126053 T	15-08-1995
			BE 1003834 A5	23-06-1992
			BE 1005018 A3	23-03-1993
			CA 2029599 A1	10-05-1991
			CH 684054 A5	15-07-1994
			DE 4035456 A1	16-05-1991
			DE 9017987 U1	09-12-1993
			DE 59009497 D1	14-09-1995
			DK 267790 A	10-05-1991
			DK 427246 T3	27-11-1995
			DK 200001239 A	22-08-2000
			EP 0427246 A2	15-05-1991
			ES 2029769 A6	01-09-1992
			ES 2076279 T3	01-11-1995
			FR 2653997 A1	10-05-1991
			GB 2239797 A ,B	17-07-1991
			GR 1001503 B	28-02-1994
			GR 3017695 T3	31-01-1996
			IE 904035 A1	22-05-1991
			IT 1246328 B	17-11-1994
			JP 3188021 A	16-08-1991
			LU 87834 A1	07-05-1991
			NL 9002438 A	03-06-1991
			PT 95827 A ,B	13-09-1991
			SE 508601 C2	19-10-1998
			SE 9003564 A	07-06-1991
			GR 90100796 A ,B	17-04-1992
WO 03099806	A	04-12-2003	IT RM20020296 A1	27-11-2003
			WO 03099806 A1	04-12-2003
DE 10159245	A	18-06-2003	DE 10159245 A1	18-06-2003
			WO 03047567 A1	12-06-2003
FR 2796551	A	26-01-2001	FR 2796551 A1	26-01-2001